

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

# Valpro beta<sup>®</sup> chrono 500 mg Retardtabletten Natriumvalproat/Valproinsäure

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter.
- Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

### Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Valpro beta chrono und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Valpro beta chrono beachten?
3. Wie ist Valpro beta chrono einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Valpro beta chrono aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### 1. Was ist Valpro beta chrono und wofür wird es angewendet?

Valpro beta chrono ist ein Mittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum).

#### Valpro beta chrono wird angewendet zur Behandlung von

- Anfällen, die von beiden Gehirnhälften ausgehen (generalisierte Anfälle, z. B. Absencen, myoklonische und tonisch-klonische Anfälle).
- Anfällen, die von einem umschriebenen Gebiet des Gehirns ausgehen (fokalen Anfällen) und sich unter Umständen auf beide Hirnhälften ausbreiten (sekundär generalisierte Anfälle).
- Valpro beta chrono kann bei anderen Anfallsformen, z. B. Anfällen mit gemischter (komplexer) Symptomatik sowie bei Anfällen, die sich von einem umschriebenen Hirngebiet auf beide Hirnhälften ausbreiten (sekundär generalisierte Anfälle) zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden verabreicht werden, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

#### Hinweis:

Bei Umstellung von bisherigen (nicht retardierten) Darreichungsformen auf Valpro beta chrono ist auf ausreichende Serumspiegel von Valproinsäure zu achten.

Bei Kleinkindern ist Valpro beta chrono nur in Ausnahmefällen Mittel der ersten Wahl; das Mittel sollte bei Kleinkindern nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden angewendet werden.

### 2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Valpro beta chrono beachten?

#### Valpro beta chrono darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Valproinsäure oder einen der sonstigen Bestandteile von Valpro beta chrono sind.
- bei Lebererkrankungen in der eigenen oder familiären Vorgeschichte sowie bestehende schwerwiegende Funktionsstörungen von Leber oder Bauchspeicheldrüse.
- bei Funktionsstörungen der Leber mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Behandlung bei Geschwistern.
- bei angeborenen oder erworbenen Störungen im Stoffwechsel des Blutfarbstoffes (Porphyrie).
- bei Blutgerinnungsstörungen.

#### Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valpro beta chrono ist erforderlich

- bei einer früheren Schädigung des Knochenmarks; in diesem Fall ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich (Blutbildkontrollen).
  - bei systemischem Lupus erythematoses (eine Reaktion der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe).
  - bei Stoffwechselerkrankungen insbesondere angeborenen Enzymmangelkrankheiten.
- Unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen.
- Suchen Sie deshalb bitte beim Auftreten von Symptomen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Erbrechen, erniedrigter Blutdruck oder bei Zunahme der Anfälle Ihren Arzt auf. Dieser sollte dann die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure bestimmen; ggf. ist die Dosis von Valpro beta chrono zu verringern.

Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte der Ammoniakserumspiegel bereits vor Beginn der Valproinsäuretherapie bestimmt werden.

- Bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Eiweißmangel im Blut muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Blut in Betracht gezogen werden und die Dosis entsprechend verringert werden.
- Vor einem chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff (z. B. dem Ziehen eines Zahns). Da bei Einnahme von Valpro beta chrono eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde (Zahn-)Arzt darüber informiert werden, dass Sie Valpro beta chrono einnehmen, damit die Blutgerinnung überprüft wird.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Blutgerinnung hemmen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten) kann es zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen. Die Blutgerinnung (Quick-Wert) muss deshalb regelmäßig überprüft werden.
- Ebenso kann bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure, z. B. ASS, Aspirin die Blutungsneigung verstärkt sein, so dass regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich sind (Bestimmung der Blutungszeit und/oder Blutplättchenzahl; siehe in den Abschnitten 2. unter „Bei Einnahme von Valpro beta chrono mit anderen Arzneimitteln“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Fragen Sie in diesen Fällen vor Behandlungsbeginn den Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Valproinsäure behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

#### Kinder

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valpro beta chrono ist erforderlich bei

- Kleinkindern, die gleichzeitig andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden einnehmen,
- mehrfach behinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen.

Bei Kindern und Jugendlichen sind, besonders bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Antiepileptika, gelegentlich dosisunabhängig schwerwiegende, in einzelnen Fällen tödlich verlaufende Schädigungen der Leber beobachtet worden. Die beobachteten Leberfunktionsstörungen traten vor allem innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate, insbesondere zwischen der 2. und 12. Behandlungswoche auf und wurden am häufigsten bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet, die an schweren epileptischen Anfällen litten, besonders wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, geistige Behinderung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorlag. Bei dieser Patientengruppe sollte die Anwendung von Valpro beta chrono nur mit besonderer Vorsicht und ohne gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle erfolgen.

Deshalb sind Kinder und Jugendliche besonders in den ersten sechs Monaten ärztlich engmaschig zu überwachen.

Die gleichzeitige Einnahme von Valpro beta chrono und Acetylsalicylsäure (z. B. ASS, Aspirin) sollte besonders bei Säuglingen und Kleinkindern bei der Behandlung von Fieber oder Schmerzen unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe in den Abschnitten 2. unter „Bei Einnahme von Valpro beta chrono mit anderen Arzneimitteln“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

#### Ältere Menschen

Bei älteren Patienten können die unter den Nebenwirkungen aufgeführten Störungen des Magen-Darm-Traktes und zentralnervösen Störungen (Müdigkeit) bei Behandlungsbeginn verstärkt auftreten.

#### Warnhinweis:

Gelegentlich treten schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Schädigungen von Leber und Bauchspeicheldrüse auf. Diese Schädigungen treten unabhängig von der Valpro-beta-500-Dosis und fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf. Betroffen sind vorwiegend Kinder unter 15 Jahren, besonders mehrfach behinderte Kinder, die zusätzlich andere Arzneimittel gegen Anfälle einnehmen.

Bei einer Leberschädigung zeigen sich meistens bereits vor einer Veränderung von Laborwerten klinische Auffälligkeiten wie Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Müdigkeit, Schlappeheit, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Teilnahmslosigkeit, Unruhe und Bewegungsstörungen, körperliches Schwächegefühl, Zunahme von Häufigkeit/Schwere der Anfälle, auffällig häufig blaue Flecken/Nasenbluten, Wassereinlagerungen in den Augenlidern oder Beinen und Gelbsucht. In sehr seltenen Fällen wurden auch Schädigungen der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet.

Der klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu als den Laborbefunden.

#### Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung:

Vor Behandlungsbeginn ausführliche klinische Untersuchung (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Erkrankung der Leber oder Bauchspeicheldrüse und Gerinnungsstörungen) und laborchemische Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und -assoziierte Faktoren. Die Patien-

ten sind engmaschig zu überwachen (besonders bei Fieber). Die Eltern/ Bezugspersonen sind auf mögliche Zeichen einer Leberschädigung (s. o.) hinzuweisen und in die Überwachung mit einzubeziehen.

Eltern und behandelnder Arzt sollten in den ersten 6 Behandlungsmonaten engen direkten oder telefonischen Kontakt halten:

Erster Telefonkontakt 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, erste ärztliche und laborchemische Untersuchung nach 4 Wochen. Danach Arztkontakte jeweils in den Wochen 8, 12, 16, 22, 28, 40 und 52. Telefonkontakte in den Wochen 6, 10, 14, 19, 34.

Eltern sollten bei klinischen Auffälligkeiten unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt informieren.

#### Laborkontrollen bei den Arztbesuchen:

Bei unauffälligem Kind. Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung, außerdem Gerinnungsparameter. Nach 12-monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2–3 ärztliche Kontrollen pro Jahr erforderlich.

#### Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei:

nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens, klinischen Zeichen einer Leber- oder Bauchspeicheldrüsenschädigung oder Blutungsneigung, mehr als 2–3-facher Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichte (eineinhalb- bis zweifache) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fieberhaften Infekt, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

Bei **Jugendlichen** (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und **Erwachsenen** sind im 1. Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborwerte sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn zu empfehlen.

#### Bei Einnahme von Valpro beta chrono mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

#### Die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Valpro beta chrono werden verstärkt durch:

- Felbamät (Mittel gegen Anfallsleiden), das dosisabhängig die Serumkonzentrationen von freier Valproinsäure erhöht.
- Cimetidin (Mittel gegen Magengeschwüre).
- Erythromycin (Mittel gegen bakterielle Infektionen).
- Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin, ASS: Mittel gegen Fieber und Schmerzen). Die Acetylsalicylsäure vermindert die Bindung der Valproinsäure an das Bluteiweiß. Eine gleichzeitige Gabe von Valpro beta chrono und Acetylsalicylsäure sollte deshalb besonders bei Säuglingen und Kindern unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe Abschnitt „Kinder“ unter „2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Valpro beta chrono beachten?“).

#### Die Wirkung von Valpro beta chrono wird abgeschwächt durch

- andere Arzneimittel gegen Anfälle, wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin, durch beschleunigte Valproinsäure-Ausscheidung,
- Primidon (Arzneimittel gegen Anfallsleiden),
- Mefloquin (Mittel gegen Malaria) und Meropemem (Mittel gegen bakterielle Infektionen), die Valproinsäure verstärkt abbauen und darüber hinaus eine mögliche krampfauslösende Wirkung haben,
- Panipenem (Mittel gegen bakterielle Infektionen),
- Carbapeneme (Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen). Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Carbapenemen sollte vermieden werden, weil dadurch die Wirksamkeit von Valproinsäure vermindert werden kann.

#### Die Wirkung von Valpro beta chrono kann verstärkt oder abgeschwächt werden durch

- Fluoxetin (Mittel gegen Depressionen) durch Erhöhung der Valproinsäurekonzentration im Serum. Es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen die Valproinsäurekonzentration im Serum gesenkt wurde.

#### Valpro beta chrono verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von

- Arzneimitteln gegen Anfälle wie
- Phenobarbital (durch Erhöhung der Serumkonzentrationen von Phenobarbital), was sich insbesondere bei Kindern in verstärkter Müdigkeit äußern kann,
- Phenytoin (durch Verminderung der Bindung des Phenytoins an Plasmaeiweiß); hierdurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht sein (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“),
- Primidon,
- Carbamazepin,
- Felbamät; der Serumspiegel von Felbamät kann durch gleichzeitige Einnahme von Valproinsäure verdoppelt werden.
- Lamotrigin (durch Hemmung des Abbaus von Lamotrigin). Es besteht der Verdacht, dass bei einer Kombination von Lamotrigin mit Valpro beta chrono das Risiko von Hautreaktionen erhöht ist.
- Neuroleptika (Mittel gegen seelische Erkrankungen),
- Benzodiazepine (angst- und spannungslösende Arzneimittel) wie Diazepam (durch Erhöhung des freien Diazepams, verminderten Abbau und verminderte Ausscheidung) und Lorazepam (insbesondere durch verminderte Ausscheidung),
- Barbiturate (Beruhigungsmittel),
- MAO-Hemmer (Arzneimittel gegen Depressionen) und andere Arzneimittel gegen Depressionen,
- Codein (u. a. in Hustenmitteln enthalten),
- Zidovudin (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen),
- Gerinnungshemmern (z. B. Vitamin-K-Antagonisten), so dass die Blutungsneigung erhöht sein kann.

Bei Kindern kann der Serumspiegel von Phenytoin (anderes Arzneimittel gegen Anfälle) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clonazepam (Benzodiazepin; angst- und spannungslösendes Arzneimittel sowie Arzneimittel gegen Anfälle) und Valproinsäure erhöht werden.

Insbesondere bei der Kombination von Valproinsäure mit anderen Arzneimitteln gegen Krampfanfälle, Depressionen und seelische Erkrankungen können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Daher dürfen diese Arzneimittel nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt mit Valpro beta chrono kombiniert werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Clonazepam (Arzneimittel gegen Anfälle) trat bei Patienten mit Anfällen vom Absence-Typ (spezielle von beiden Gehirnhälften ausgehende Anfallsform) in der Vorgeschichte ein Absence-Status (längerdauernder Dämmerzustand) auf.

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung (seelische Störung) trat bei gleichzeitiger Behandlung von Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine sog. Katatonie (Zustand starren Verharrens, der durch Außenreize nicht zu beenden ist) auf.

#### Sonstige Wechselwirkungen

- Acetylsalicylsäure, z. B. ASS, Aspirin, (schmerz- und fiebersenkendes Arzneimittel) kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Valpro beta chrono zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe Abschnitt „Kinder“ unter 2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valpro beta chrono ist erforderlich“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- Bei Diabetikern kann eine Untersuchung auf Keton-Körper im Urin falsch ausfallen, da Valproinsäure selbst teilweise zu Keton-Körpern verstoffwechselt wird.
- Andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel belasten, können das Risiko der Entstehung von Leberschäden erhöhen.
- Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Valpro beta chrono nicht vermindert.

#### Bei Einnahme von Valpro beta chrono zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Alkoholkonsum kann die Wirkung von Valpro beta chrono beeinflussen und die Nebenwirkungen verstärken. Meiden Sie deshalb den Genuss von Alkohol während der Behandlung.

Sie sollten möglichst keine sauren Getränke oder eisgekühlte Speisen gleichzeitig mit Valpro beta chrono einnehmen.

#### Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### Schwangerschaft

Sie sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger oder im gebärfähigen Alter sind, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen ausdrücklich. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn einer Behandlung von ihrem Arzt über die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer eventuellen Schwangerschaft beraten werden.

Das Risiko der Entwicklung einer Fehlbildung der Wirbelsäule und des Rückenmarks ist bei Einnahme von Valpro beta chrono während der Frühschwangerschaft erhöht.

Daneben kommen andere Fehlbildungen vor, deren Entstehungsrisiko sich bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Mittel gegen Anfallsleiden noch erhöht.

Zur Früherkennung möglicher Schädigungen des Kindes werden diagnostische Maßnahmen wie Ultraschall und Laborkontrollen, bei denen alpha-Fetoprotein bestimmt wird, empfohlen.

Bei Kinderwunsch und bei eingetretener Schwangerschaft sollte, vor allem in der Frühschwangerschaft (20. bis 40. Tag nach der Befruchtung), Valpro beta chrono in der niedrigsten anfallskontrollierenden Dosis verwendet werden.

Die Einnahme der Tagesdosis erfolgt in mehreren kleinen Dosen über den Tag verteilt, so dass hohe Wirkstoffspitzenkonzentrationen im Blut vermieden werden und die Valproinsäure im Blut eine möglichst gleichmäßige Konzentration im Tagesverlauf zeigt.

Die Behandlung mit Valpro beta chrono sollte während der Schwangerschaft nicht ohne Zustimmung durch Ihren Arzt unterbrochen werden, weil ein plötzlicher Abbruch der Behandlung bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen der Schwangeren führen kann, die Ihnen und/oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.

Bei Planung einer Schwangerschaft sowie während der Schwangerschaft werden eine Kontrolle der Folsäurespiegel und gegebenenfalls Folsäuresubstitution empfohlen.

Es liegen Fallberichte über eine Störung der Blutgerinnung (hämorrhagisches Syndrom) bei Neugeborenen vor, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproat behandelt worden waren. Dieses Syndrom ist auf eine Verminderung des Fibrinogens im Blut zurückzuführen. Auch von Todesfällen durch völliges Fehlen von Fibrin ist berichtet worden. Daher sollten Blutplättchen, Fibrinogenspiegel und Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen untersucht und Gerinnungstests durchgeführt werden.

### Stillzeit

Valproinsäure (der Wirkstoff von Valpro beta chrono) tritt in die Muttermilch über. Die Mengen sind jedoch gering und bedeuten im Allgemeinen kein Risiko für das Kind, so dass ein Abstillen in der Regel nicht nötig ist.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen sich nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

Zu Beginn einer Behandlung mit Valpro beta chrono und bei höherer Dosierung oder gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem angreifenden Arzneimitteln, können zentralnervöse Wirkungen wie z. B. Schläfrigkeit oder Verwirrtheit, das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass – unabhängig von der Auswirkung des zu behandelnden Grundleidens – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von elektrischen Werkzeugen und Maschinen vermindert wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

### **3. Wie ist Valpro beta chrono einzunehmen?**

Nehmen Sie Valpro beta chrono immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Dosierung ist individuell vom (Fach-)Arzt zu bestimmen und zu kontrollieren, wobei Anfallsfreiheit bei möglichst niedriger Dosierung, besonders auch in der Schwangerschaft, angestrebt werden sollte. Ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt dürfen Sie keine Behandlungs- oder Dosisänderungen vornehmen, um den Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

### **Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:**

Es empfiehlt sich ein stufenweiser (einschleichender) Aufbau der Dosierung bis zur optimal wirksamen Dosis.

Bei alleiniger Gabe (Monotherapie) beträgt die Anfangsdosis in der Regel 5–10 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht, die alle 4–7 Tage um etwa 5 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht erhöht werden sollte.

Die volle Wirkung ist in einigen Fällen erst nach 4–6 Wochen zu beobachten. Die Tagesdosen sollten deshalb nicht zu früh über mittlere Werte hinaus gesteigert werden.

Die mittlere Tagesdosis beträgt während der Langzeitbehandlung im Allgemeinen:

- 30 mg **Valproinsäure**/kg Körpergewicht/Tag für Kinder
- 25 mg **Valproinsäure**/kg Körpergewicht/Tag für Jugendliche
- 20 mg **Valproinsäure**/kg Körpergewicht/Tag für Erwachsene und ältere Patienten.

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	durchschnittl. Dosis in mg/Tag <sup>1</sup>	Anzahl Retardtabletten
Kinder? 3–6 Jahre	ca. 15–20	450–600	1
7–14 Jahre	ca. 25–40	750–1.200	1 ½–2
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40–60	1.000–1.500	2–3
Erwachsene	ab ca. 60	1.200–2.100	2–4

<sup>1</sup> bezogen auf mg Natriumvalproat

### <sup>2</sup> Hinweise:

Für **Kinder bis zu 6 Jahren** eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung bzw. „Saft“ oder Tabletten zu 150 mg). Für **Kinder unter 6 Jahren** liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit retardierten Darreichungsformen vor. Deshalb sollten für diese die zur Verfügung stehenden konventionellen Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung bzw. „Saft“ oder Tabletten zu 150 mg) verwendet werden.

Die Tagesdosis kann auf 1–2 Einzelgaben verteilt werden.

Wird Valpro beta chrono zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden eingenommen oder soll es eine frühere Medikation ersetzen, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Arzneimittel gegen Anfallsleiden, besonders des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen.

Anderer Arzneimittel gegen Anfallsleiden beschleunigen den Abbau von Valproinsäure. Werden diese Medikamente abgesetzt, steigt die Valproinsäurekonzentration im Blut langsam an, so dass die Valproinsäurekonzentration über einen Zeitraum von 4–6 Wochen kontrolliert werden muss. Die Tagesdosis von Valpro beta chrono ist gegebenenfalls zu vermindern.

Die Konzentration von Valproinsäure im Blutserum (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 µg/ml nicht überschreiten.

### Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion und Eiweißmangel im Blut ist der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht zu ziehen und die Dosis ggf. zu verringern. Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild und nicht der Valproinsäurespiegel im Serum sein.

Die bisherige Behandlung mit konventionellen Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln wird durch Valpro beta chrono schrittweise ersetzt, bis die Behandlung mit Einzelgaben von Valpro beta chrono fortgeführt werden kann. Die Umstellung wird vom Arzt individuell vorgenommen. Für die Wahl der Dosisstärke und Einnahmefähigkeit sind der Serumspegel und das klinische Bild ausschlaggebend. Zur stufenweisen Steigerung der Dosis und für eine präzise Einstellung der Erhaltungsdosis stehen verschiedene Wirkstoffe und Darreichungsformen zur Verfügung: neben Valpro beta chrono 500 mg Retardtabletten zusätzlich Valpro beta chrono 300 mg Retardtabletten sowie Valpro beta 150 mg/300 mg/600 mg als Filmtabletten und Valpro beta als Lösung.

### **Art der Anwendung**

Die Retardtabletten sollten möglichst 1 Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

### **Dauer der Anwendung**

Die Behandlung von Anfallsleiden ist grundsätzlich eine Langzeitbehandlung. Über die Einstellung, Behandlungsdauer, Dosierung und das Absetzen von Valpro beta chrono sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisverringerung und ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen. Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisverringerung über ein bis zwei Jahre erfolgen, Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen, anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

Die Erfahrungen mit Valpro beta chrono in der Langzeitanwendung sind, insbesondere bei Kindern unter 6 Jahren, begrenzt. Gelegentlich können die Bestandteile der Retardtabletten als weißer Rückstand sichtbar im Stuhl wieder erscheinen. Dies bedeutet aber keine Beeinträchtigung der Wirkung des Arzneimittels, da der Wirkstoff im Laufe der Darmpassage aus dem Tablettengerüst (Matrix) vollständig herausgelöst wird.

### **Wenn Sie eine größere Menge Valpro beta chrono eingenommen haben, als Sie sollten**

Die im Abschnitt 4. genannten Nebenwirkungen können bei einer Überdosierung im verstärkten Maße auftreten, z. B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensstörungen bei Erwachsenen wie bei Kindern.

Bei jedem Anwendungsfehler ist sofort ein Arzt zu informieren. Würden hohe Dosen eingenommen, sind Notfallmaßnahmen einzuleiten (Einführung in ein Krankenhaus).

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt. Die Behandlung muss sich deshalb auf allgemeine Maßnahmen zur Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organismus und Stützung der lebenswichtigen Funktionen beschränken.

Wenn möglich, sollte frühzeitig (innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme) Erbrechen ausgelöst bzw. Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle vorgenommen werden. Eine intensive medizinische Überwachung kann im Einzelfall erforderlich sein.

### **Wenn Sie die Einnahme von Valpro beta chrono vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Bitte nehmen Sie dann Ihr Arzneimittel weiter so ein, wie es in seiner Anwendung vorgeschrieben ist.

### **Wenn Sie die Einnahme von Valpro beta chrono abbrechen**

Sie dürfen auf keinen Fall die Behandlung mit Valpro beta chrono eigenmächtig unterbrechen oder vorzeitig beenden. Bitte sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt, wenn Unverträglichkeiten oder eine Änderung in Ihrem Krankheitsbild eintreten. Sie können damit den Behandlungserfolg gefährden und erneut epileptische Anfälle auslösen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann Valpro beta chrono Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

- Sehr häufig:* mehr als 1 Behandler von 10
- Häufig:* 1 bis 10 Behandelte von 100
- Gelegentlich:* 1 bis 10 Behandelte von 1.000
- Selten:* 1 bis 10 Behandelte von 10.000
- Sehr selten:* weniger als 1 Behandler von 10.000
- Nicht bekannt:* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### Sehr häufig:

– Mäßig ausgeprägte Erhöhung des Ammoniakserumspiegels (siehe Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valpro beta chrono ist erforderlich“).

### Häufig:

- Verminderung der Blutplättchen oder der weißen Blutkörperchen, die sich meist unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen vollständig zurückbildet.
- Dosisabhängig: Gewichts- oder -abnahme, erhöhter Appetit oder Appetitlosigkeit; Schläfrigkeit, Zittern oder Gefühlsstörungen in Form von Kribbeln oder Taubheitsgefühlen der Haut; vorübergehender Haarausfall.

### Gelegentlich:

- Blutungen.
- Fälle von körperlicher Erstarrung bei wachem Bewusstsein (Stupor), die z. T. mit einer erhöhten Anfallshäufigkeit verbunden sind und deren Erscheinungsbild sich bei einer Verringerung der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels zurückbildet. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.
- Dosisunabhängig organische Hirnkrankung, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbilden kann, in einigen Fällen mit erhöhten Ammoniakspiegeln sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital (einem anderen Arzneimittel gegen Anfälle) ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels.
- Dosisunabhängig schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen. Erhöhtes Risiko für Kinder, besonders bei zusätzlicher gleichzeitiger Einnahme mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle (siehe Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valpro beta chrono ist erforderlich“).
- Besonders zu Beginn der Behandlung: übermäßige Speichelbildung, Durchfall, vermehrte Einlagerung von Gewebewasser, Kopfschmerzen, Muskelverspannungen, Gangunsicherheit, Reizbarkeit, übersteigerte Aktivität oder Verwirrtheit.
- Besonders zu Beginn der Behandlung und Rückbildung nach wenigen Tagen (trotz Fortsetzung der Behandlung): leichte Störungen im Magen-Darm-Bereich (Übelkeit, Magenschmerzen).

### Selten:

- Reaktionen der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe (Lupus erythematodes) und Blutgefäßentzündung (Vaskulitis).
- Bestimmte Nierenfunktionsstörung (Fanconi-Syndrom), dass sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbildet.
- Chronische Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathie) mit Störungen der Gehirnfunktionen einschließlich der geistigen Leistungsfähigkeit (bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle).
- Reaktionen der Haut (Erythema multiforme).
- Unregelmäßige Regelblutungen oder Ausbleiben der Menstruation, zystisch vergrößerte Eierstöcke, erhöhte Spiegel des männlichen Sexualhormons Testosteron.

### Sehr selten:

- Durch Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion weitere Blutbildungsstörungen (Lymphopenie, Neutropenie, Panzytopenie) oder schwerwiegende Blutarmut (Anämie).
- Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Ausgang.

### Nicht bekannt:

- Verlängerte Blutungszeit durch Hemmung der Blutgerinnung.
- Sinnestäuschungen.
- Ohrenklingen, vorübergehender oder auch bleibender Hörverlust.
- Schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) (siehe Abschnitt 2. unter „Bei Einnahme von Valpro beta chrono mit anderen Arzneimitteln“).
- Benommenheit, extrapyramidale Störungen (Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskeltätigkeit durch das Gehirn betreffen).
- Hirnleistungsstörung (einhergehend mit einer Schrumpfung des Gehirngewebes, dass sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbildet).
- Bettnässen bei Kindern.
- Bei einer Langzeittherapie zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle, insbesondere Phenytoin: Zeichen von Hirnschädigung (Enzephalopathie), die mit vermehrtem Auftreten von Krampfanfällen, Antriebslosigkeit, Fällen von körperlicher Erstarrung bei wachem Bewusstsein, Muskelschwäche, Bewegungsstörungen und schweren Allgemeinveränderungen im EEG einhergehen.

Sollten Sie eine oder mehrere der oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, so benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit dieser über den Schweregrad und die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden kann.

Beim Auftreten nicht dosisabhängiger Nebenwirkungen ist ggf. das Absetzen des Arzneimittels erforderlich. Besteht der Verdacht, dass eine schwere Leberfunktionsstörung oder eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse vorliegt, muss der Arzt Valpro beta chrono sofort absetzen. Vorbeugend sollten auch Arzneimittel mit gleichem Stoffwechselabbau, die zu ähnlichen Nebenwirkungen führen können, abgesetzt werden. In Einzelfällen kann das klinische Bild trotzdem fortschreiten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

### **5. Wie ist Valpro beta chrono aufzubewahren?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf der Blisterpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

### **6. Weitere Informationen**

#### **Was Valpro beta chrono enthält**

1 Retardtablette enthält 333 mg Natriumvalproat und 145 mg Valproinsäure (insgesamt entsprechend 500 mg Natriumvalproat).

#### Die sonstigen Bestandteile sind:

*Tablettenkern:* Hypromellose, Siliciumdioxid-Hydrat, Acesulfam-Kalium  
*Tabletten-Überzug:* Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.], Dibutyldecandioat, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E 171).

#### **Wie Valpro beta chrono aussieht und Inhalt der Packung**

Weiße Oblong-Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe. Die Filmtabletten können in gleiche Hälften geteilt werden. Packungen mit 50, 100 und 200 Retardtabletten.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

**betapharm** Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95, 86156 Augsburg  
Telefon 0821 748810, Fax 0821 74881420

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im April 2011.**

106388  
40071409